Вх. № 124
«30» сентября 2026 г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

УТВЕРЖДАЮ
Начальник
Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук профессор
член-корреспондент
Российской академии наук

С. Чепур

«28» сентября 2026 г.

ОТЗЫВ
ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Ревякина Артема Олеговича «Альтернативные биологические модели для скрининговых фармакологических исследований», представленную на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование А. О. Ревякина посвящено одной из наиболее актуальных проблем современной фармакологии – разработке и внедрению альтернативных биологических моделей для скрининговых исследований новых фармакологических средств. В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 18 июня 2024 г. № 529, к числу приоритетных направлений научно-технологического развития относятся биомедицинские и когнитивные технологии здорового и активного долголетия, а также технологии разработки лекарственных средств нового поколения. При этом современные биоэтические требования предполагают постепенную замену высокоорганизованных млекопитающих в экспериментах на альтернативные модели, стоящие на более низкой эволюционной ступени, но при сохранении достоверности получаемых данных.

В настоящее время создано достаточно большое количество биологических моделей различных патологий как, генетических, так и индуцированных. Однако доминирующее положение в доклинических исследованиях занимают лабораторные грызуны – мыши и крысы. Разработка и валидация альтернативных моделей второго порядка (гидробионты,

беспозвоночные) находится на начальной стадии, отсутствуют единые методологические подходы к их созданию и оценке адекватности. Представленный автором анализ степени разработанности темы свидетельствует о целесообразности проведения выбранного научного исследования.

Альтернативные биомодели (преимущественно гидробионты и беспозвоночные) до настоящего времени представлены в качестве инструментов для скрининговых фармакологических исследований ограниченно. Отсутствуют стандартизированные методики моделирования неспецифических состояний организма (гипоксии, гипертермии, гипотермии), токсических поражений внутренних органов, а также оценки саногенетических процессов (регенерации, адаптации, неспецифической иммунорезистентности) на альтернативных биообъектах. В связи с этим работа, направленная на создание и фармакологическую валидацию широкого спектра альтернативных биомоделей, является весьма актуальной для экспериментальной фармакологии.

Научная новизна работы

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что А. О. Ревякиным впервые проведены комплексные научные исследования, посвященные совершенствованию выбора альтернативных моделей для скринингового изучения эффектов фармакологических средств.

Впервые установлена динамика потребления кислорода Danio rerio в процессе проведения гипоксической пробы гермообъёма, а также разработаны критерии оценки выраженности гипоксического состояния по показателям двигательной активности и удельного потребления кислорода. Разработаны методики изучения адаптогенной активности биологически активных веществ при проведении гипоксических тренировок Danio rerio, а также методики оценки термо- и фригопротекторного действия лекарственных средств на этих биообъектах. Предложенные альтернативные модели выявляют фармакологический эффект референсных препаратов.

В ходе изучения физической работоспособности гуппи Poecilia reticulata в тесте предельного плавания во встречном потоке воды впервые определены кинетические показатели для моделирования максимальных физических нагрузок. Модель выявляет положительное влияние референсного препарата на динамический компонент физической работоспособности.

На гидробионтах (сеголетки карпа Cyprinus carpio) впервые создана альтернативная биомодель патологии гепатопанкреатической зоны. Показана возможность ее использования для скрининга гепатопротекторной активности лекарственных средств.

На длиннопалых речных раках Pontastacus leptodactylus создана модель, воспроизводящая типичную картину сахарного диабета 1 типа и показан сахароснижающий эффект инсулиновых препаратов.

Впервые валидирована модель на аксолотлях Ambystoma mexicanum для оценки действия лекарственных средств, влияющих на процессы регенерации.

Впервые показана возможность использования дискусов (Symphysodon sp.) в качестве экспериментальной биологической модели для оценки иммуногенных качеств фармакологических препаратов по их влиянию на индукцию компонента неспецифического иммунитета – лактоферрина.

При разработке биологических моделей для изучения систем детоксикации впервые разработана и предложена балльная оценка проявления тяжести интоксикации для двух видов животных – лягушек Xenopus laevis и нелинейных белых крыс-самцов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Работа имеет высокую теоретическую и практическую значимость. Теоретическая значимость определяется расширением представлений о возможности применения гидробионтов и беспозвоночных в качестве адекватных моделей для изучения типовых патологических процессов и фармакологических эффектов. Автором обоснованы новые подходы к интегральной оценке системы детоксикации ксенобиотиков на основе графического анализа динамики выраженности признаков интоксикации.

Практическая значимость работы заключается в создании и фармакологической валидации широкого спектра альтернативных биомоделей, которые могут быть использованы в скрининговых фармакологических исследованиях новых биологически активных соединений медицинского назначения. Разработанные методики являются легко воспроизводимыми, экономически эффективными и соответствуют современным биоэтическим требованиям, что позволяет минимизировать использование млекопитающих на начальных этапах доклинических исследований.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования целесообразно использовать в работе научно-исследовательских организаций, занимающихся разработкой и доклиническим изучением новых фармакологических средств, а также в учебном процессе профильных кафедр фармакологии и биотехнологии медицинских, фармакологических и ветеринарных вузов. Разработанные методики скрининговой оценки антигипоксической, адаптогенной, термо- и фригопротекторной, гепатопротекторной, панкреапротекторной, регенераторной и иммуномодулирующей активности могут быть рекомендованы для включения в отраслевые методические рекомендации и руководства по доклиническому изучению лекарственных средств.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Методология исследования основана на принципах подобия ключевых физиологических и биохимических процессов в организмах биообъектов, находящихся на разных уровнях эволюционного развития, общности молекулярных механизмов формирования типовых патологических процессов и ответа организма на действие референсных биологически активных веществ. В работе использован широкий спектр современных методов выявления и оценки фармакологических эффектов: биохимические, гематологические, иммуноферментные, гистологические и статистические методы исследования. Разработка альтернативных биомоделей осуществлялась методом эксперимента, границы применимости моделей и критерии оценки их показателей определялись на основе статистического анализа, адекватность биомоделей и их пригодность к скрининговым исследованиям оценивалась путем проведения фармакологической валидации с использованием референсных препаратов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Актуальность исследования обоснована проведённым анализом данных литературы, отражающем современное состояние вопроса. Научно-методические подходы, использованные автором при планировании, выполнении и анализе экспериментальной работы, соответствуют современным требованиям, предъявляемым медико-биологическим наукам, включая и фармацевтические.

Качественный анализ и статистическая обработка полученных данных делают убедительными полученные результаты и полностью обосновывают основные положения работы с вытекающими их них выводами и практическими рекомендациями.

Выводы подтверждены достаточным количеством данных, полученных с помощью современных информативных методов исследования. Достоверность результатов, выводов и положений не вызывает сомнений и подтверждается достаточным числом наблюдений, обоснованным выбором корректных методов обработки информации и статистического анализа. Полученные результаты сопоставлены с данными других исследователей, рационально интерпретированы, изложены в основных положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях.

Полнота изложения основных результатов исследования и их апробация

Обоснованность результатов, выводов и рекомендаций подтверждена при обсуждении материалов диссертации на многочисленных международных и всероссийских конференциях. Достоверность результатов работы не

вызывает сомнений. Она подкреплена достаточным объёмом проведённых исследований (общее количество биообъектов различных биологических видов – 877), использованием адекватных методов исследования, корректных методик статистического анализа.

Работа выполнена в соответствии с планом научных работ ФГБУ ВО РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева и отраслевыми программами.

Основные результаты работы обсуждались на 13 научно-практических конференциях различного уровня, в том числе с международным участием, в 2010-2026 гг.

Разработанные методические подходы внедрены в учебно-педагогический процесс ряда ведущих вузов (РГАУ–МСХА им. К.А. Тимирязева, НИЯУ «МИФИ», БГСХА им. В.Р. Филиппова, МГУ им. М.В. Ломоносова). Результаты использованы при подготовке методических рекомендаций «Скрининговая оценка эффективности фармакологических препаратов для ветеринарного применения, предназначенных для коррекции гипоксических состояний на альтернативных биологических моделях» (Калуга, 2025) и Методических рекомендаций по биомедицинскому изучению антигипоксической активности лекарственных средств (МР 21.44-2017 ФМБА России).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 25 печатных работ, из них 19 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, в том числе 17 публикаций относятся к изданиям категории К1-2, 2 публикации в журналах Scopus Q3- Q4.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в работу заключается в организации, планировании и непосредственном выполнении экспериментальных исследований на гидробионтах и лабораторных животных, проведении биохимических и гематологических исследований, статистическом анализе и интерпретации полученных данных, а также подготовке и опубликовании научных работ. Автором разработан способ моделирования гипоксических состояний на Danio rerio, метод динамического определения кислорода в гермообъеме, способ моделирования физических нагрузок на Poecilia reticulata, включая конструкторскую разработку установки и расчет динамических характеристик. Разработана балльная шкала оценки состояния Danio rerio.

Оценка содержания диссертации и её завершённости. Структура и оформление работы

Работа изложена на 264 страницах машинописного текста. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов

исследования, трёх глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 444 источника, из них 310 отечественных и 134 иностранных. Диссертация иллюстрирована 48 таблицами и 40 рисунками. Оформление диссертации, включая содержание её структурных элементов, выполнено в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11–2011.

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (п. 2 «Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний»).

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы работы путём освещения современного состояния проблемы разработки альтернативных биологических моделей, а также необходимости проведения исследований, направленных на поиск новых подходов к скрининговой оценке фармакологической активности. Определены цель и задачи исследования, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, а также представлены данные о степени достоверности и апробации результатов исследования, внедрении их в практику, о публикациях, личном вкладе автора, сведения о структуре и объёме диссертации.

В главе 1 (обзор литературы) содержится информация о современных представлениях о биомоделировании как методе научного познания, о биологических модельных объектах (беспозвоночные, позвоночные) и методах создания биологических моделей, индуцированных неспецифических и патологических состояниях. Проведен анализ биоэтических аспектов использования животных в экспериментах и обоснована необходимость разработки альтернативных биомоделей. В заключении главы автором отмечено, что в настоящее время существует дефицит стандартизированных альтернативных биомоделей для скрининговых фармакологических исследований, что и определило направления собственных исследований.

Вторая глава диссертации посвящена материалам и методам исследования. В ней представлена информация об объектах исследования: гидробионтах (Danio rerio, Poecilia reticulata, Cyprinus carpio, Symphysodon), земноводных (Xenopus laevis, Ambystoma mexicanum), ракообразных (Pontastacus leptodactylus) и млекопитающих (мыши, крысы, свиньи). Отражены объём и методы исследований: биохимические, гематологические, иммуноферментные, гистологические и статистические. Представлены методы оценки эффективности проводимой терапии. Детально описаны различные методы статистической обработки результатов исследований.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований по разработке альтернативных моделей для скрининга отдельных видов фармакологической активности, связанных с экстремальными воздействиями.

Разработана и валидирована модель гипоксии гермообъёма на Danio rerio, установлена динамика и фазность потребления кислорода в ходе гипоксической пробы, разработана балльная шкала оценки состояния рыбок. Проведена фармакологическая валидация модели с использованием мексидола и актовегина. Разработана модель для оценки адаптогенной активности на основе гипоксических тренировок. Созданы модели для скрининга термо- и фригопротекторной активности, а также модель физической работоспособности на Poecilia reticulata в гидроканале.

В четвёртой главе представлены результаты разработки альтернативных биомоделей индуцированной токсикантами патологии органов для оценки эффективности фармакологических средств. Разработана модель токсического поражения печени на сеголетках карпа (Cyprinus carpio) с использованием парацетамола и этанола, проведена её фармакологическая валидация с применением ремаксола. Разработана модель токсического поражения гепатопанкреаса на длиннопалых речных раках (Pontastacus leptodactylus) с использованием аллоксана, проведена её валидация с применением препарата Новорапид. Проведена сравнительная оценка моделирования патологии у релевантной и альтернативных биомоделей.

В пятой главе представлены результаты разработки новых биомоделей для изучения систем детоксикации, влияния фармакологических средств на иммунитет и процессы регенерации. Разработана альтернативная модель для скрининговой оценки индукторов компонентов неспецифического иммунитета на дискусах (Symphysodon sp.) с определением содержания лактоферрина в эпидермальном секрете. Проведена валидация модели с использованием пробиотика Субтилис-С. При оценке содержания лактоферрина автор использовал набор «ELISA TEST KIT Human Lactoferrin» предусмотренный для определения лактоферрина у человека (раздел 5.1.1). Полученные различия между контрольной и опытной группами по наличию и уровню гомологов лактоферрина – белков иммуномодуляторов – у потенциальных модельных организмов в виде тиляпии и дискуса требует валидации применения коммерческого набора («ELISA TEST KIT Human Lactoferrin») для определения лактоферрина человека. Эта необходимость обусловлена возможной перекрёстной реакцией антител к лактоферрину человека с другими белками, не относящимися к трансферинам рыб, которые могли привести к ложноположительному результату. В денатурированном виде белков транферинов рыб возможно образование общих эпитопов для связывания, однако это не решает методологическую проблему, поскольку в целях исследования стоит достоверная оценка изменения уровня иммуномодулирующих белков, что и позволило бы оценить фармакотерапию на данной модели, и для этого требуются количественные данные в нативных условиях. Также в данной главе представлены данные по разработке модели для изучения регенерации на аксолотлях (Ambystoma mexicanum) с ампутацией конечности, проведена её валидация с использованием

цисплатина и анаболического комплекса (рибоксин + оротат калия). Разработана методика балльной оценки выраженности признаков интоксикации для оценки мощности системы детоксикации на лягушках Xenopus laevis и крысах, проведена её фармакологическая валидация с использованием доксорубицина и реамберина.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автором проведен анализ результатов исследований, их обсуждение с привлечением данных научной литературы. Сделан вывод о возможности и целесообразности использования разработанных альтернативных биомоделей в скрининговых фармакологических исследованиях.

В заключении кратко изложены основные итоги выполненного исследования. Анализ полученных данных позволил автору сделать десять выводов, представить практические рекомендации по теме диссертационного исследования, а также определить перспективы дальнейшей разработки темы.

Автореферат диссертации, изложенный на 42 страницах, отражает этапы и результаты проведённого исследования. Он написан хорошим литературным языком, иллюстрирован рисунками и содержит таблицы. Оформление автореферата диссертации выполнено в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11–2011.

В целом диссертация производит положительное впечатление.

Вопросы и замечания

При ознакомлении с диссертацией и авторефератом возник ряд замечаний, не имеющих принципиального значения и не снижающих научную ценность представленного диссертационного исследования.

1. В главе 1 «Обзор литературы» представлен достаточно большой объём информации (более 50 страниц). Некоторые разделы, например, подробное описание всех классов животных, используемых в биомоделировании, могли бы быть сокращены без ущерба для понимания проблемы, с акцентом на те группы организмов, которые непосредственно использованы в работе.

2. В разделе 2.4 при описании лекарственных средств, используемых для фармакологической валидации, не всегда чётко обоснован выбор конкретных доз для альтернативных моделей. Желательно было бы представить более детальное обоснование дозопереноса с релевантных на альтернативные модели.

3. В выводах 6 и 7 (о разработке моделей гепатопанкреатической патологии) не указано, что эффективность гепатопротекторных и панкреапротекторных средств исследована при их использовании в составе комплексной терапии, как это представлено в «Практических рекомендациях».

4. В тексте встречаются отдельные стилистические и грамматические погрешности, а также опечатки, которые не влияют на смысл изложения, но затрудняют чтение отдельных фрагментов текста.

5. В конце глав с результатами собственных исследований автор не представляет интегральное заключение по представленным результатам и

обоснование проведения следующего этапа работы, что затрудняет целостное восприятие материала.

6. Названия отдельных рисунков и таблиц не содержат полноценной информации о своём содержании, что также затрудняет восприятие представленных данных.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В работе предложен ряд альтернативных биомоделей на гидробионтах. Каковы, на Ваш взгляд, основные ограничения экстраполяции результатов, полученных на этих моделях, на высших млекопитающих, и человека? Какие критерии Вы использовали для оценки адекватности разработанных моделей?

2. Чем обусловлен выбор доз референсных препаратов при фармакологической валидации моделей на гидробионтах? Каковы особенности всасывания лекарств через жабры? Разработана ли вами методика межвидового дозового переноса с теплокровных на гидробионтов?

3. Визуальная оценка, предложенная в части методик, может быть относительно субъективной. Возможно ли минимизировать в данных случаях субъективность оценок автоматическими системами регистрации?

4. На сколько по вашему мнению использование вашего метода оценки лактоферрина у дискусов и тиляпий адекватно с учётом применения набора «ELISA TEST KIT Human Lactoferrin», предусмотренного для определения лактоферрина у человека?

Заключение

Диссертация Ревякина Артема Олеговича на тему «Альтернативные биологические модели для скрининговых фармакологических исследований» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области создания и валидации альтернативных биомоделей для скрининговых фармакологических исследований, что имеет важное научно-практическое значение для экспериментальной фармакологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Ревякина Артема Олеговича на тему «Альтернативные биологические модели для скрининговых фармакологических исследований» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, согласно п. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 в действующей редакции, а сам автор Ревякин Артем Олегович достоин присуждения искомой учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Отзыв обсуждён на заседании научно-технического совета научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации (протокол № 7 от 17 сентября 2026 г.).

Старший научный сотрудник научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, доктор биологических наук (по специальности 03.03.01 – физиология)

Н.В.Артеева

«18» сентября 2026 г.

Начальник отдела научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, доктор медицинских наук (по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

И.В. Фатеев

«18» сентября 2026 г.

Подпись доктора биологических наук Н.В. Артеевой и доктора медицинских наук И.В. Фатеева заверяю:
Заместитель начальника института Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук
О.В.Чубарь
«18» 09 2026 г.

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ). Адрес: 195043, г Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4, тел./факс +7 (812) 775-02-41; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; web-сайт: mil.ru/activity/science/SRI/gosudarstvennyj-nauchno-issledovatelskij.