ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук профессора заведующего лабораторией фармакологии и физиологии поведения отдела фармакологии имени академика АМН С.В. Аничкова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Лебедева Андрея Андреевича на диссертацию РЕВЯКИНА Артема Олеговича на тему «Альтернативные биологические модели для скрининговых фармакологических исследований», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Актуальность

Развитие фармакологической науки во многом определяется эффективностью целевого поиска перспективных биологически активных веществ среди новых синтетических или природных соединений. Важными компонентами этого процесса являются моделирование патологических процессов на лабораторных животных и совершенствование методологии доклинических исследований. Очевидным является факт, что совершенствование медицинских технологий, способов и средств диагностики, профилактики, лечения и реабилитации человека невозможно без широкого круга исследований, выполняемых с участием лабораторных животных.

Принятая в настоящее время в медико-биологических, в том числе и фармакологических, исследованиях биоэтическая парадигма зачастую вступает в противоречие с необходимостью максимально полного изучения разрабатываемых медицинских средств и технологий на максимально близких к человеку организмах, а с другой стороны, требует от исследователей применения этически обоснованных подходов к объектам исследований и сокращение доли привлекаемых к ним млекопитающих. В связи с этим разработка диссертантом комплекса альтернативным методов биомоделирования патологических и саногенетических процессов на организмах, находящихся на более удаленном от человека эволюционном уровне, несомненно имеет важное теоретическое и практическое значение.

Теоретической основой проведенного исследования является принцип подобия основных физических, биофизических, биохимических и

Вх. № 94
«08» сентября 2026 г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

физиологических реакций и процессов, происходящих в организме человека и животных-биомоделях в схожих условиях существования и воздействия на организм неблагоприятных факторов. Конечно, специфические видовые особенности различных животных-биомоделей накладывают серьезные ограничения на экстраполяцию полученных данных с животных на человека, но в сфере фармакологических исследований существуют целые области, где эти ограничения не являются критическими. В частности, такой областью являются исследования, направленные на первичное выявление возможного фармакологического эффекта новых веществ и соединений – первичный фармакологический скрининг. В связи с этим диссертационное исследование А.О. Ревякина, направленное на совершенствование методического аппарата скрининга фармакологической активности путем разработки и фармакологической валидации новых методов изучения активности потенциальных лекарственных средств на альтернативных биомоделях (гидробионтах, земноводных и пресмыкающихся), несомненно является **актуальной для экспериментальной фармакологии**.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

В диссертационном исследовании сформулировано 6 теоретических положения, вынесенных для публичной защиты. Они полностью вытекают из представленного в работе фактического материала и опираются на сформулированные в работе выводы из результатов проведенных экспериментальных исследований. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Достоверность результатов исследования высокая, основывается на достаточном количестве обследованных животных, включая 384 грызунов и 10 свиней при проведении релевантных биомедицинских исследованиях, и 499 животных других видов (рыб, раков, аксолотлей и лягушек) – при разработке и фармакологической валидации методик с применением альтернативных биомоделей, а также корректным использованием методов математического и статистического анализа полученных результатов. Дизайн исследований соответствует современному уровню развития науки и требованиям доказательной медицины.

Новизна научных положений и выводов, сформулированных в диссертации. Научная новизна исследования определяется тем, что в ней впервые были выявлены поведенческие критерии нарушений оптимального

функционального состояния аквариумных рыбок в ответ на гипоксическое, температурное или холодовое воздействие. Установлена фазность динамики потребления кислорода рыбками *Danio rerio* в процессе проведения гипоксической пробы, формировании у них феномена гипоксического прекондиционирования и адаптивных реакций в ответ на гипоксическое воздействие. В ходе изучения особенностей физической работоспособности гуппи в тесте предельного плавания во встречном потоке воды (модель гидроканала) установлено острое нарушение компенсаторных механизмов и процессов постнагрузочного восстановления вплоть до гибели объектов при попытке создания повторной физической нагрузки.

На гидробионтах (сеголетки карпа и длиннопалых речных раках впервые созданы альтернативные биомодели токсических поражений гепатопанкреатической зоны и проведена их фармакологическая валидация. Показана возможность, несмотря на отсутствие в гепатопанкреасе ракообразных инсулин-продуцирующих клеток, моделирования на этих биообъектах состояния, сходного с инсулинозависимым сахарным диабетом, и проведение скрининга гипогликемизирующих средств инсулинового типа действия.

Впервые показана возможность использования рыб рода Дискусов в качестве экспериментальной биологической модели для оценки иммуногенных свойств фармакологических препаратов по их влиянию на индукцию компонента неспецифического иммунитета – лактоферрин-подобных белков.

Впервые разработана система оценки мощности системы детоксикации ксенобиотиков по динамике признаков тяжести интоксикации для двух видов животных – лягушек и нелинейных белых крыс-самцов.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов. Работа Ревякина А.О. представляет собой обоснование системных подходов, к альтернативному биомоделированию на гидробионтах. Анализируемая работа носит преимущественно прикладной характер, но при этом имеет важное значение для развития таких

теоретических направлений экспериментальной фармакологии, как фармакология неспецифической резистентности организма, экстремальных состояний, физической работоспособности и утомления, адаптационных процессов, процессов регенерации, биоэтика научных исследований. Практические аспекты работы связаны с тем, что автором обоснованы новые направления моделирования типовых патологических и саногенетических процессов, разработаны конкретные методики выявления различных видов фармакологической активности на гидробионтах, земноводных и пресмыкающихся. Выполненная их фармакологическая валидация показала качественную сопоставимость эффектов референсных препаратов на альтернативных и релевантных моделях.

Общая характеристика работы. Оценка содержания работы, ее завершенности и оформления. Диссертация изложена по общепринятому плану и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 3 глав с описанием результатов собственных экспериментальных исследований и их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и обозначений, и списка литературы. Работа изложена на 264 страницах машинописного текста, содержит 40 рисунков и 48 таблиц. Список литературы включает 444 источника, из них 310 – русскоязычных и 134 – иностранных, 14% проанализированной в диссертации литературы были опубликованы за последние 5 лет, что свидетельствует о достаточном знании диссертанта современных научных исследований по теме диссертации.

Основные положения диссертации отражены в 25 публикациях автора, в том числе 19 – в работах в журналах, рекомендованных ВАК. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Основные материалы диссертации были подвергнуты подробному обсуждению на научно-практических конференциях.

Во **введении** в диссертационное исследование представлены все необходимые структурные элементы, позволяющие оценить взгляд автора на актуальность и степень разработанности темы, сформулированы цели и задачи работы, ее потенциальная научная новизна и практическая значимость, методология исследований. Представлены 6 теоретических положений, выносимых на защиту, соответствующих сформулированными цели и задачам исследования, дана авторская оценка их достоверности, сведения о реализации

работы и ее апробации. Также приведена характеристика личного вклада автора в полученные результаты, представлены сведения о структуре работы.

Первая глава представлена обзором литературы «Биомоделирование в фармакологических исследованиях». Автором проанализированы литературные данные по следующим 5 направлениям: моделирование как метод научного познания в биологии и медицине; биомоделирование; биологические модельные объекты; методы создания биологических моделей индуцированных неспецифических и патологических состояний для исследования новых фармакологических средств; биоэтика и альтернативные биологические модели. Представленные материалы обосновывают выбор направлений исследования и необходимый для этого методический аппарат.

Во второй главе приведены материалы и методы исследования. В ней охарактеризованы дизайн и методики исследований, объекты исследования, видоспецифические условия их содержания и особенности манипулирования. Достаточно подробно описаны методики релевантного моделирования неспецифических и патологических состояний. Дана характеристика лекарственных средств, используемых для фармакологической валидации разрабатываемых методик альтернативного биомоделирования. А также дана краткая характеристика используемых в работе биохимических, гематологических, гистологических, иммуноферментных и физиологических методов. Используемые в работе методики являются стандартными для доклинических исследований и адекватными для решения сформулированных в работе задач. Статистическая обработка данных проведена с применением корректных методов и критериев статистического анализа.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований диссертанта по разработке альтернативных моделей для скрининга отдельных видов фармакологических эффектов, связанных с экстремальными воздействиями. Они сгруппированы в виде 4 подразделов по направлениям целевой фармакологической активности – антигипоксической, адаптогенной, термо- и фригопротекторной, а также связанной с физической работоспособностью: Все исследования этой главы выполнены на аквариумных рыбках данио и гуппи. Наибольший теоретический интерес представляет подраздел 3.1, посвященный выявлению особенностей моделирования стандартизированного гипоксического воздействия. Автор обоснованно выбрал гипоксико-гиперкапническую форму гипоксии

предметом моделирования, так как имеется хорошо известная аналогичная модель гипоксии гермообъема на грызунах. Но при этом виде гипоксии на организм биомодели действует два взаимосвязанных фактора – нарастающий дефицит кислорода и нарастающий избыток углекислоты в омывающей жабры воде. И если дефицит кислорода в работе определяется прямым измерением, то степень гиперкапнии в работе не изучается, что не позволяет дифференцировать, какие признаки измененного состояния биообъектов связаны с гипоксией, а какие – с гиперкапнией, что несколько затрудняет интерпретацию полученных результатов. Установленная в работе фазность потребления кислорода рыбками во время выполнения пробы позволяет более прицельно анализировать механизмы антигипоксической активности исследуемых средств. Разработанные дифференциальные критерии оценки антигипоксической активности на модели рыбок данио представляют несомненный практический интерес.

С учетом выполненного в разделе 3.1 подробного анализа реакции рыбок на гипоксико-гиперкапническое воздействие, логичным является использование этой модели для выявления адаптогенной активности соединений при проведении короткого курса гипоксической тренировки (радел 3.2). В результате работы был установлен факт развития феномена гипоксического прекондиционирования и подобран оптимальный режим проведения экспресс-адаптации к гипоксии.

В разделе 3.3 представлены результаты разработки методики исследования термо- и фригопротекторной активности препаратов при выходе температурных условий существования рыбок за пределы термокомфортного диапазона. В работе были установлены критические для сохранения состояния организма диапазоны температуры воды, позволяющие оценивать выраженность термо- и фригопротекторного эффекта вводимых соединений. Была подтверждена способность кортексина и нового производного диметиламиноэтанола, ранее установленная на грызунах, поддерживать нормальную жизнедеятельность биомодели в условиях теплового или холодового стресса.

Среди различных подходов к оценке физической работоспособности и лекарственных средств, на нее влияющих, диссертант обоснованно выбран для разработки альтернативной биомодели методику плавания в встречном ламинарном потоке воды (гидроканал), корректно подобрал условия

моделирования. Было показано, что у гуппи нарушена первая фаза экстренного восстановления после истощающих нагрузок, что позволило автору рекомендовать разработанную альтернативную модель не только для оценки влияния новых соединений на скоростные характеристики и выносливость объектов, но и на процессы восстановления в постнагрузочный период.

В **главе 4** диссертации представлены результаты разработки альтернативных биомоделей индуцированной токсикантами патологии органов для оценки эффективности фармакологических средств. В ней отражены результаты моделирования токсических поражений печени и поджелудочной железы. Представленные в ней материалы показывают принципиальную возможность исследования гепатотоксичности и гепатопротекторной активности лекарственных средств на сеголетках карпа и речных раках, выращенных в условиях аквакультуры. Показана высокая чувствительность гепатопанкреаса этих биомоделей к парацеиамол-этанольной и аллоксановой интоксикации. В исследованиях на гидробионтах при проведении фармакологической валидации альтернативной биомодели подтверждена эффективность ремаксола как гепатопротектора. Установлено, что аллоксановая интоксикация сопровождается гибелью гормон-продуцирующих клеток гепатопанкреаса, что сопровождается выраженным повышением содержания глюкозы в гемолимфе ракообразных. При этом установлено, что введение инсулинового препарата короткого действия способно нормализовать уровень глюкозы в организме этих животных. Полученные данные позволяют обосновать применение модели аалоксановой токсичности на ракообразных для изучения гипогликемического действия лекарственных средств.

В **главе 5** диссертации представлены результаты исследований по разработке альтернативных моделей саногенетического типа действия – индукции компонентов неспецифического иммунитета, регенераторной активности, активации механизмов детоксикации. При разработке модели изучения неспецифического иммунитета у гидробионтов автор использовал видоспецифическую особенность рыбок рода дискусов и тиляпии нильской выкармливать свое потомство компонентами кожной слизи или секретом слизистой ротовой полости, содержащими лактоферин-подобные белки и лизоцим. В качестве релевантной биомодели в данной серии исследования использовались кормящие потомство свиноматки, молозиво и молоко которых

содержит высокую концентрацию лактоферрина. Проведенные исследования показали, что как в рамках релевантной, так и альтернативной биомодели, введение биообъектам пробиотического комплекса ведет к повышению уровня лактоферрина как в молоке свиней, так и в составе питательной слизи дискусов. Полученные данные могут представлять интерес не только для фармакологии, но и для ветеринарии, так как при этом отмечалась повышенная жизнестойкость потомства и его ускоренный рост. Необходимо отметить, что выявленное повышение содержания лактоферрина в питательной слизи необходимо оценивать не как количественный, а как качественный показатель, так как для его определения использовать диагностические наборы для определения лактоферрина человека, не обладающие высокой селективностью к трансферринам гидробионтов. Однако для решения задач скрининговых исследований подобный качественный анализ может считаться допустимым.

В качестве биообъектов для моделирования процессов регенерации были использованы хорошо известные биомодели – регенерации печени крыс после частичной гепатэктомии (релевантная модель) и регенерации ампутированной лапы у аксолотлей (альтернативная биомодель). Выполненная автором оптимизация этих моделей заключалась в установление количественных характеристик скорости регенераторных процессов в норме, а также фармакологическая валидация альтернативной биомодели.

Необходимо отметить, что ранее в доклинических исследованиях не использовалась интегральная количественная оценка активности системы детоксикации организма, играющей особо значимую роль в изучении метаболической биотрансформации лекарственных средств. В связи с этим предложенный диссертантом подход, основанный на геометрическом анализе кривых динамики признаков интоксикации у лабораторных животных (раздел 5.3), представляет несомненный и теоретический, и практический интерес. В работе он был реализован на двух видах лабораторных животных – мышах (релевантная модель) и лягушках (альтернативная модель) с использованием двух видов токсикантов – цисплатина в двух дозах и этанола. При фармакологической валидации была показана принципиальная схожесть изменений в активности детоксицирующих ксенобиотики систем под влиянием ремаксола на фоне исследования особенностей острой токсичности доксорубицина.

В **заключении** диссертации подводятся итоги выполненных исследований, определяются перспективы дальнейших исследований по данному направлению, формулируются выводы и практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, полностью соответствуют цели и задачам исследования. Выводы и практические рекомендации обоснованы и органично следуют из материалов диссертационного исследования и свидетельствуют о достижении цели работы.

Личный вклад диссертанта. Представленные материалы подтверждают, что диссертационное исследование Ревякина А.О. является самостоятельным научным квалификационным трудом. Опубликованные по теме диссертации научные работы и список докладов автора на научных конференциях показывают, что диссертант принимал участие в постановке всех серий экспериментов, анализе и обобщении полученных результатов, подготовке публикаций.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиям ГОСТов, написана хорошим литературным языком и легко читается. Таблицы и рисунки повышают наглядность изложения. Все сведения, приводимые автором, аргументированы, и свидетельствуют о его высокой научной подготовке.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Несмотря на то, что автором достаточно подробно проанализированы полученные в работе результаты, имеется ряд **вопросов**, на которые хотелось бы получить ответы в ходе публичной защиты.

1. Какие ограничения может вносить пойкилотермия, характерная для биообъектов альтернативного моделирования, в интерпретацию результатов скрининговых исследований лекарственных средств?
2. Какие подходы Вы считаете наиболее корректными при решении задач межвидового переноса доз с альтернативных на релевантные биомодели и обратно?

Принципиальных **замечаний** к тексту диссертации не возникло. Вместе с тем имеются отдельные замечания, направленные на улучшение качества работы и ее восприятие, и играющие рекомендательную роль:

1.Обзор литературы, особенно подразделы 1.1 и 1.3, содержит достаточно большой объем общеизвестной информации, которая может быть удалена без потери его информационной ценности.

2. Выбор референсных фармакологических средств для валидации разработанных биомоделей не всегда достаточно полно обоснован.

3. Необходимо более подробно обосновывать выбор доз препаратов для альтернативных биомоделей.

Указанные замечания не снижают высокой оценки анализируемой работы, и носят рекомендательный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа РЕВЯКИНА Артема Олеговича на тему «Альтернативные биологические модели для скрининговых фармакологических исследований», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационным работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее значение для развития экспериментальной фармакологии – обоснование и разработка новых альтернативных биомоделей с использованием гидробионтов, земноводных и пресмыкающихся для скрининга фармакологической активности новых биологически активных соединений.

Материалы диссертации полностью соответствуют п. 2 «Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний» паспорта специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Таким образом, по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, объему и методологии выполненных исследований, личному вкладу автора, достаточности публикаций, апробации и внедрения, работа Ревякина А.О. полностью отвечает требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 №842 в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени доктора биологических наук, а ее автор, Ревякин Артем Олегович, достоин присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:
заведующий лабораторией фармакологии и физиологии поведения отдела фармакологии имени академика АМН С.В. Аничкова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
доктор биологических наук профессор

Лебедев Андрей Андреевич

«7» сентября 2026 г.

Подлинность подписи доктора биологических наук профессора
А.А. Лебедева заверяю:

Начальник управления по работе с
персоналом ФГБНУ ИЭМ

Новиков Алексей Анатольевич

«7» сентября 2026 г.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12Д
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отдел фармакологии имени академика АМН С.В. Аничкова, лаборатория фармакологии и физиологии поведения, Лебедеву А.А.
Тел. +7(921)-316-37-86, e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru
Официальный сайт: https://iemspb.ru