Отзыв официального оппонента

доктора биологических наук, профессора Екатерины Валентиновны Лопатиной на диссертационную работу Артема Олеговича Ревякина «Альтернативные биологические модели для скрининговых фармакологических исследований», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационное исследование А.О. Ревякина «Альтернативные биологические модели для скрининговых фармакологических исследований» посвящена оптимизации подхода к проведению доклинических исследований, основанном на разработке и валидации технологии использования широкого круга оригинальных модельных объектов.

Этап доклинических исследований, которые проводятся на различных видах животных, является важнейшим звеном при регистрации лекарственных средств. От обнаружения специфических фармакологических свойств субстанций, детального изучения механизма их реализации и условий доставки до мишени зависит дизайн доклинического этапа исследования. Трансляция результатов этого этапа исследований в клинику невозможна без тщательного изучения всех свойств изучаемых соединений на животных различных видов. При этом, учитывая бурное развитие научных исследований в области физиологии, клеточных и генных технологий, работа Артема Олеговича Ревякина, в которой осуществлена разработка и валидация скрининговых фармакологических исследований с участием большого круга животных разных видов является исключительно актуальной.

Вх. № 125
«01» октября 2026 г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

Научная новизна

Автором впервые проведены комплексные научные исследования, доказывающие валидность альтернативных моделей для скринингового изучения эффектов ряда фармакологических средств. В экспериментах на *Danio rerio* получены приоритетные данные о формировании феномена гипоксического прекондиционирования и адаптивных реакций в ответ на гипоксическое воздействие. Установлена фазность динамики потребления рыбами *Danio rerio* кислорода в условиях гипоксической пробы. В условиях формировании гипоксико-гиперкапнической гипоксии сформулированы критерии оценки выраженности гипоксического состояния, отработаны методики проведении гипоксических тренировок *Danio rerio, позволяющие тестировать* адаптогенную активность активных соединений и методы оценки термопротекторного и фригопротекторного действия лекарственных средств.

Изучение особенностей физической работоспособности гуппи (*Poecilia reticulata*) в условиях модели гидроканала позволило автору зарегистрировать острое нарушение компенсаторных механизмов организма животного и постнагрузочного восстановления, в том числе . А.О. Ревякиным разработаны и фармакологически валидированы оригинальные альтернативные модели патологии гепатопанкреатической зоны на гидробионтах (сеголетки карпа (*Cyprinus carpio*) и длиннопалых речных раках (*Pontastacus leptodactylus*). Доказана возможность моделирования инсулинозависимого сахарного диабета и проведение скрининга гипогликемизирующих средств инсулинового типа действия.

Впервые валидирована модель для оценки действия регенерантов на аксолотлях (*Ambystoma Mexicanum*). Использование Дискусов (*Symphysodon sp.*) в качестве объектов лабораторных исследований позволило автору разработать и валидировать оригинальную модель для оценки иммуногенных и (возможно) иммуносупрессорных свойств фармакологических препаратов :

осуществлена оценка их влияния на индукцию компонента неспецифического иммунитета – лактоферрина.

Для оценки систем детоксикации у лягушек (*Xenopus laevis*), и нелинейных белых крыс-самцов А.О. Ревякиным предложена бальная оценка проявления тяжести интоксикации. Доказано, что релевантная и авторская модели в сопоставимой степени отражают динамику картины интоксикации и детоксикации.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации

Теоретическая и практическая значимость работы не вызывает сомнений. Проведенное автором исследование существенно расширяет границы использования альтернативных млекопитающим моделей (преимущественно гидробионтов) на этапе доклинических исследований перспективных для практической медицины и ветеринарии фармакологических соединений. Разработанные автором диссертационного исследования методы количественной оценки отдельных видов фармакологической активности позволяют более тщательно и корректно изучать свойства фармакологических агентов на этапе доклинических исследований, учитывая, что такая полная оценка может существенно снизить риск развития нежелательных явлений на этапе клинических исследований.

Диссертационная Работа А.О. Ревякина дает обоснование новым подходам к изучению взаимодействия лекарственных средств с организмами разных видов на этапе их метаболической биотрансформации. Применение оригинальной интегральная оценка системы детоксикации ксенобиотиков, основой которой является графический анализ динамики выраженности

признаков интоксикации, реализуемый путем перевода их в бальную шкалу оценки позволит снизить трудозатраты при проведении исследования.

Предложенные автором оригинальные методики легко воспроизводимы и могут использоваться при исследовании специфической фармакологической активности, физиологических механизмов реализации фармакологической активности, различных видов токсичности при изучении активных фармакологических субстанций и тестировании лекарственных форм, включая вопросы доставки.

Степень достоверности и обоснованности результатов работы, положений и выводов

Научные положения диссертационного исследования обоснованы. Результаты работы получены адекватными методами исследования на значительном фактическом материале, корректно обработаны. Выводы работы не вызывают сомнений, соответствуют поставленным задачам, достоверны и логично вытекают из результатов проведенных автором исследований.

Результаты исследования опубликованы в 25 научных работах, 19 из них– визданиях, рекомендованных ВАК, в том числе 17 публикации относятся к изданиям категории К1-2, и 2 работы в журналах входящих в базу данных Scopus Q3-4.

Автореферат кратко, и в полной мере отражает суть проведенных автором исследований.

Общая характеристика работы

Во введении автор описывает актуальность работы, ее научную и практическую значимость, постулирует цели, задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

В главе – Обзор литературы представлены обширные данные о биомоделировании в фармакологических исследованиях. Отдельный подраздел посвящен биоэтике и альтернативным моделям.

В главе – Материалы и методы детально описаны принципы организации и общая схема исследования, модельные объекты и условия их содержания, модели экспериментов, методы оценки полученных данных. Комплексный подход к анализу полученных результатов позволил автору доказать возможность замены классических моделей на альтернативные.

Три главы посвящены изложению результатов, полученных автором в ходе выполнения диссертационного исследования.

Глава 3 содержит описание результатов, полученных автором при тестировании альтернативных моделей, разработанных для скрининга отдельных видов фармакологических эффектов, связанных с экстремальными воздействиями.

Глава 4 посвящена результатам, полученным в ходе разработки альтернативных моделей индуцированной токсикантами патологии органов для оценки эффективности используемых фармакологических средств.

В главе 5 изложены результаты разработки новых биомоделей систем детоксикации, влияния фармакологических средств на иммунитет и процессы регенерации.

Раздел Заключение в сжатом виде подводит итог, проведенным исследованиям.

Выводы сделаны на достаточном объёме фактического материала и соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту.

Раздел Практические рекомендации может использоваться профильными специалистами при проведении доклинических исследований.

Завершают текст диссертации разделы - список сокращений и список, цитируемой в работе литературы.

Структура, содержание и оформление диссертации.

Диссертационная работа изложена на 264 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований автора с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемых сокращений. Список цитируемой литературы включает 444 источника, 310 на русском и 134 на иностранных языках. Текст диссертации проиллюстрирован 48 таблицами и 40 рисунками.

Замечания

1. Вывод 3 содержит незаконченное предложение - Адаптогенная активность лекарственных средств оценена на рыбках в тесте гипоксических.

2. Спорным является утверждение автора о том, что гидробионты не требуют больших трудозатрат при содержании и уход за ними дешевле чем за классическими лабораторными животными.

Вопросы по диссертационной работе:

1. Правомерно ли считать, что альтернативная модель изучения гепатотоксичности по схеме парацетамол+этанол и гепотопротекторных свойств ремаксола на фоне приема смеси парацетамол+этанол более чувствительна? Чем руководствовались при выборе дозы ремаксола?

2. Учитывая тот факт, что аксолотли при корректном уходе могут доживать до 15 лет, можно ли их многократно использовать при проведении

экспериментов по изучению препаратов класса регенерантов. И если да, то с какой периодичностью?

3. Почему для исследования физической работоспособности самцов гуппи в модели встречного потока воды в гидродинамическом канале был выбран мексидол? Рассматривал ли автор выбор цитофлавина?

Вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не затрагивают суть исследования.

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-квалификационной 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 рыб, для скрининга фармакологической активности новых биологически активных соединений.

Материалы диссертации соответствуют пункту 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 по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой физиологии нормальной
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени
академика И. П. Павлова» Минздрава России.
доктор биологических наук,
профессор Екатерина Валентиновна Лопатина

«29» сентября 2026 г.

Официальный оппонент:
Доктор биологических наук специальности – 14.00.06. фармакология, клиническая фармакология, 03.03.01 - физиология, профессор, заведующий кафедрой физиологии нормальной ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова» Минздрава России

«29» сентября 2026 г. Е. В. Лопатина

Подпись руки заверяю: Е. В. Лопатиной
Специалист по кадрам
О.С. Померанцева
«29» 09 2026 г.

Сведения об официальном оппоненте:

Екатерина Валентиновна Лопатина, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии нормальной ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова» Минздрава России

Полное наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сокращенное название организации: ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени академика И. П. Павлова» Минздрава России.

Почтовый адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

Телефон: +7 (812) 338-66-04

Сайт организации: https://www.1spbgmu.ru/

E-mail: evlopatina@yandex.ru,

E-mail: rector@1spbgmu.ru