ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора, профессора кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Калужский государственный университет имени К.Э. Циолковского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Симоновой Натальи Владимировны на диссертационную работу Ревякина Артема Олеговича «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

Создание биологических моделей в проекции фармакологических исследований является актуальным направлением медико-биологической науки ввиду активного развития экспериментальной фармакологии и фармакоэкономической составляющей доклинического этапа исследований, связанной со снижением стоимости фармакологического скрининга при замене признанных биомоделей на альтернативные. Безусловно, основными животными остаются лабораторные грызуны (мыши, крысы), но возможность использования альтернативных вариантов, при условии сопоставимости реакций с лабораторными животными, раскрывает перспективы использования апробируемых А.О. Ревякиным моделей для скринингового изучения эффектов лекарственных веществ.

Научная новизна исследования

Результаты проведенного А.О. Ревякиным исследования имеют приоритетный характер и полностью соответствуют критерию научной новизны. Впервые проведены комплексные научные исследования, посвященные совершенствованию выбора альтернативных моделей для фармакологического скрининга. Соискателем впервые были разработаны критерии оценки выраженности гипоксического состояния в альтернативной

Вх. № 84
«15» июля 2026 г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

биомодели (Danio rerio) при формировании гипоксико-гиперкапнической гипоксии, методики изучения адаптогенной, термо- и фригопротекторной активности лекарственных средств на биообъектах Danio rerio. Автором впервые созданы альтернативные модели с патологией гепатопанкреатической зоны на гидробионтах (сеголетки карпа (Cyprinus carpio) и длиннопалых речных раках (Pontastacus leptodactylus)) и проведена фармакологическая валидация. На аксолотлях Ambystoma Mexicanum впервые валидирована модель для оценки действия лекарственных средств, стимулирующих регенерацию. Впервые показана возможность использования Дискусов (Symphysodon sp.) в качестве экспериментальной биологической модели для оценки иммуногенных качеств фармакологических препаратов по их влиянию на индукцию лактоферрина. Соискателем впервые разработана и предложена бальная оценка проявления тяжести интоксикации для двух видов животных (лягушек Xenopus laevis и нелинейных белых крыс самцов).

При этом безусловным подтверждением новизны результатов исследования явилось бы наличие патентов, которых, к сожалению, в списке публикаций соискателя не обозначено.

Научно-практическая значимость результатов диссертационной работы

Достаточная научно-практическая значимость проведенного исследования базируется на фармакоэкономической составляющей, включающей снижение затрат на проведение скрининговых исследований, посвященных изучению эффективности лекарственных средств, через минимизацию исследований с участием млекопитающих.

Доступность для воспроизведения разработанных А.О. Ревякиным методик раскрывает перспективы широкого применения в экспериментальных исследованиях по направлениям фармакологии, токсикологии, физиологии, патологической физиологии и т.д.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс Института зоотехнии и биологии РГАУ–МСХА имени К.А.

Тимирязева, кафедры промышленной фармации Инженерно-физического института биомедицины Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ». Результаты используются в научно-исследовательских работах Бурятской государственной сельскохозяйственной академии имени В.Р. Филиппова, факультета биоинженерии и биоинформатики Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова и Института зоотехнии и биологии РГАУ–МСХА имени К.А. Тимирязева.

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

Научные положения, сформулированные в диссертационной работе А.О. Ревякина, обоснованы четко поставленной целью и структурированным дизайном исследования, логичностью и последовательностью изложения основных результатов. Задачи настоящего исследования решены полностью, вытекают из цели и представляют основные этапы исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным материалом, современными методами исследования, корректной статистической обработкой. Выводы и практические рекомендации обоснованы, аргументированы, логически вытекают из содержания работы, соответствуют поставленным задачам, основаны на проведенных автором исследованиях и заслуживают одобрения.

Полнота опубликования научных результатов

Данные, полученные в результате исследования, нашли отражение в 25 печатных работах, из них 19 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, в том числе 17 публикаций относятся к изданиям категории К1-2, 2 публикации в журналах Scopus Q3-4.

При этом необходимо отметить, что в автореферате представлен перечень из 15 опубликованных работ, в связи с чем определенные сложности вызывает констатирование соответствия публикаций заявленным категориям.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация изложена на 264 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав с результатами собственных исследований и их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа содержит 48 таблиц, 40 рисунков. Список литературы включает 444 источника, в том числе 310 на русском и 134 на иностранных языках.

Во введении раскрыта актуальность рассматриваемой проблемы, четко сформулированы цель и соответствующие задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, ясно описаны методология работы, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, личный вклад автора в проведенное исследование, структура и объем работы. Несмотря на полноту раскрытия основных структурных элементов введения, необходимо указать на некоторые неточности: 1) свиньи отнесены к лабораторным животным (страница 11), при этом на странице 75 указано, что в исследование были включены свиньи крупной белой породы массой 246±15 кг в ПХ «Лазаревское» Тульской области; 2) Положение 3, выносимое на защиту: «Аллоксан… воспроизводит типичную картину сахарного диабета I типа… и сахароснижающий эффект инсулиновых препаратов», скорее всего соискатель имел ввиду: «Аллоксан… воспроизводит типичную картину сахарного диабета I типа…, что позволяет оценить сахароснижающий эффект инсулиновых препаратов».

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов значительный: 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 бальная шкала оценки состояния Danio rerio. При достаточном количестве авторских способов и разработанных шкал, к сожалению, запатентованных методик не обозначено.

В первой главе «Обзор литературы» автором представлены обобщенные сведения отечественных и зарубежных авторов о моделировании неспецифических состояний и патологических процессов в проекции исследования новых фармакологических средств, представлены характеристики биологических модельных объектов, используемых в экспериментах, раскрыта биоэтическая составляющая с аргументацией целесообразности апробации и применения альтернативных биологических моделей для фармакологического скрининга. Обзор написан ясным литературным языком и носит, в целом, аналитический характер.

Во второй главе «Материалы и методы исследований» содержится описание общей схемы исследования, представлена характеристика объектов исследования и условия их содержания, раскрыты методы релевантного моделирования патологических процессов и состояний, дана характеристика лекарственных средств, используемых для фармакологической валидации методик альтернативного биомоделирования. Необходимо отметить, что лекарственные средства в данной главе и в целом в диссертации обозначены не везде по международному непатентованному наименованию (МНН), чаще встречаются торговые наименования (ремаксол, реамберин, кортексин, новорапид, аминазин и т.д.), при этом научному сообществу известно, что для исключения рекламной составляющей при представлении препаратов и на основании законодательной базы, в том числе с целью сохранения научной объективности, лекарственные средства в диссертациях и научных публикациях фиксируются по МНН, а при их отсутствии – по группировочным или химическим названиям.

В целом, выбранные А.О. Ревякиным методы исследования адекватны поставленным задачам и соответствуют методическому уровню,

предъявляемому к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Анализ полученных данных осуществлялся с помощью адекватных статистических методов.

Третья, четвертая и пятая главы посвящены результатам собственных исследований, в которых соискателем подробно проанализированы возможности выбора альтернативных моделей для скринингового изучения эффектов фармакологических средств. Из недочетов по главам, посвященным результатам собственных исследований, можно обозначить некоторые: не во всех рисунках, на которых отображены фото гистосрезов, есть обозначение увеличения (например, отсутствует на рисунках 20, 21); оформление подписей к рисункам не соответствует ГОСТу (название рисунка должно быть после тире, например, Рисунок 19 – …); при анализе отдельных таблиц (например, таблицы 21, 22) идет обсуждение изменений в группе фармакокорректора с контролем, при этом статистическая значимость различий в таблицах указана только в сравнении с интактной группой.

В заключении автором интерпретированы полученные результаты. Заключение и выводы аргументированы, соответствуют поставленным задачам и полноценно отражают полученные соискателем результаты. Практические рекомендации логически завершают диссертационную работу. Оформление диссертации не вызывает нареканий. Все приведенные сведения аргументированы, свидетельствуют о хорошей научной подготовке автора.

В целом, работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром различных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной, – весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследования выводы – аргументированными.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Ревякина Артема Олеговича «Альтернативные биологические модели для скрининговых фармакологических исследований» по теме и содержанию соответствует отрасли науки и паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. В соответствии с паспортом научной специальности, выполненная диссертационная работа соответствует основному направлению исследований, утвержденному для данной специальности: п. 2 «Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний».

Принципиальных замечаний по диссертационной работе А.О. Ревякина нет. Имеющиеся в диссертации недочеты и некоторые замечания были охарактеризованы выше. При рецензировании диссертации возникли следующие **вопросы**:

1. Поясните, почему при моделировании гепатотоксичности как в релевантной, так и в альтернативной модели использовали парацетамолом с этанолом, а при моделировании панкреотоксичности – разные индукторы (у крыс – стрептозотоцин, в альтернативной модели – аллоксан, при этом аллоксан-индуцированный диабет у крыс является моделью с достаточной доказательной базой эффективности моделирования)?

2. На чем основан выбор сукцинатсодержащих препаратов при фармакологической валидации релевантных и альтернативных моделей: почему в качестве гепатопротекторного средства применяли инозин+меглюмин+метионин+никотинамид+янтарная кислота (ремаксол), а не адеметионин или другие гепатопротекторы, а в качестве детоксицирующего средства – меглюмина натрия сукцинат (реамберин)? Просьба обосновать ответ.

3. В главе 2 «Материалы и методы исследования» указано, что ***для альтернативных моделей*** дозы препаратов устанавливались путем ***прогнозирования*** с учетом путей введения, растворимости и возможной абсорбции через жабры или трансдермально, в связи с чем просьба конкретизировать, как проводилось прогнозирование и были ли проведены предварительные серии экспериментов с тестированием различных доз лекарственных средств? Обоснуйте выбор доз сукцинатсодержащих препаратов (ремаксол 15 мл/кг и реамберин 150 мг/кг) для фармакологической валидации методик альтернативного биомоделирования.

4. В списке опубликованных работ зафиксированы методические рекомендации по скриниговой оценке эффективности фармакологических препаратов для ветеринарного применения, предназначенных для коррекции гипоксических состояний на альтернативных биомоделях, в свою очередь интерес к проведенному исследованию в проекции практической применимости предполагает конкретный вопрос: будут ли соискателем опубликованы методические рекомендации по альтернативному биомоделированию для скрининговых исследований антигипоксантной, актопротекторной, гепатопротекторной, дезинтоксикационной (и т.д.) активности лекарственных веществ с указанием препаратов, их доз, путей введения (и т.д.), используемых для фармакологической валидации?

Все приведенные вопросы носят дискуссионный характер и не затрагивают существа работы, оцениваемой положительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Ревякина Артема Олеговича «Альтернативные биологические модели для скрининговых фармакологических исследований», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы валидации альтернативных биологических моделей для скриниговых

фармакологических исследований. По актуальности, научной новизне, практической ценности и достоверности полученных результатов, обоснованности выводов диссертационная работа Ревякина Артема Олеговича «Альтернативные биологические модели для скрининговых фармакологических исследований» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор, Ревякин Артем Олегович, заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент
Профессор кафедры медико-биологических дисциплин
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации,
доктор биологических наук,
профессор (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)
_____Симонова Наталья Владимировна

248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, д.26
Телефон: 8 (4842) 57-61-20; e-mail: simonova.agma@yandex.ru

06 июля 2026 года

Подпись доктора биологических наук, профессора Симоновой Натальи Владимировны заверяю

Ученый секретарь _____ Константинова Татьяна Викторовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Почтовый адрес: 248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, д.26
Телефон: 8 (4842) 57-61-20; адрес электронной почты rectorat@tksu.ru