

**Заключение диссертационного совета Д 001.022.02 на базе  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Институт экспериментальной медицины» по диссертации  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук  
аттестационное дело № \_\_\_\_\_**

Решение диссертационного совета от 21 сентября 2021 г. № 145

О присуждении Глушакову Руслану Ивановичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация Глушакова Руслана Ивановича на тему «Гормонально-зависимые опухоли: обоснование патогенетической терапии тиреостатиками и йодотиронинами» по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология принята к защите 25 мая 2021 г., протокол № 138 диссертационным советом Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Глушаков Руслан Иванович, 1982 года рождения.

В 2005 году соискатель окончил факультет подготовки врачей для военно-морского флота Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, в 2010 году – ординатуру на кафедре онкологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета имени академика И.П. Павлова, далее заочную аспирантуру на кафедре общей и детской онкологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Маркеры биологической агрессивности гормонально-зависимых опухолей при измененном тиреоидном статусе» по специальностям: 03.03.04 – клеточная биология цитология гистология, 14.01.12 – онкология, защитил в 2012 году, в диссертационном совете, созданном на базе Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский

государственный педиатрический университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Во время написания диссертации с 2012 года работал инспектором Центральной военно-врачебной комиссии Министерства обороны РФ, старшим помощником начальника отдела (организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, с 2017 года по 2020 год – докторант при кафедре госпитальной хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

С 2020 года по настоящее время работает начальником научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) Научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в рамках выполнения плановой научно-исследовательской работы и в период подготовки в очной докторантуре, эпидемиологическая часть работы поддержана грантом Комитета по науке и высшей школы Правительства Санкт-Петербурга.

Научные консультанты:

1. Котив Богдан Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации», заместитель начальника академии по учебной и научной работе;
2. Тапильская Наталья Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации», профессор кафедры акушерства и гинекологии.

Официальные оппоненты:

1. Галагудза Михаил Михайлович – ведущий специалист в области экспериментальной и клинической патофизиологии, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института экспериментальной медицины;
2. Анисимов Владимир Николаевич – ведущий специалист в области канцерогенеза и старения, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель научного отдела канцерогенеза и онкогеронтологии;
3. Карева Елена Николаевна – ведущий специалист в области фармакологии гормональных препаратов, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», профессор кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Власовым Тимуром Дмитриевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директором Научно-образовательного института биомедицины и Колбиным Алексеем Сергеевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины и утвержденной

Полушиным Юрием Сергеевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, проректором по научной работе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указала, что диссертация является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, посвященной актуальной теме, результаты которой можно классифицировать как научное достижение, имеющее важное социально-экономическое значение, решающее проблему профилактики и лечения гормонально-зависимых злокачественных новообразований у пациентов с заболеваниями щитовидной железы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался высоким уровнем их профессиональной компетентности, профессиональной деятельности, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и широкой известностью своими достижениями в данной области науки.

Соискатель имеет 71 опубликованную работу по теме диссертации, в том числе 1 патент на полезную модель и 24 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 10 из которых в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science, тезисы докладов на Российских и международных научно-практических конференциях, съездах, конгрессах, общим объемом 46 условных печатных листов, авторский вклад составил 70%.

Диссертация не содержит некорректных заимствований.

Наиболее значимые работы:

1. Прошин, С. Н. Содержание моноаминов в симметричных зонах переднего мозга при длительном изменении тиреоидного статуса / С. Н. Прошин, И. В. Карпова, Р. И. Глушаков [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2021. – Т. 107, № 1. – С. 98–118.
2. Prozorenko, E. V. Cerebral metastases as a cause of non-traumatic intracranial hemor-rhage: long-term results of surgical / E. V. Prozorenko, M. M. Davydov, N. V. Sevyayn [et al.] // Sys. Rev. Pharm. – 2020. – V. 11, № 7. – P. 156–161.
3. Bagaturiya, G. Pro-inflammatory effects of experimental hyperthyroidism in colon

of mice (immunohistochemical study) / R. Kurbanov, A. Lebedev, N. Gadzhimagomedova N. [et al.] // Georgian Med. News. – 2019. – V. 292–293. – P. 81–87.

4. Глушаков, Р. И. Способ моделирования динамики опухолевого роста в эксперименте / Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская, Б. Н. Котив, П. Д. Симонян // Патент на полезную модель RU 2715891 от 04.03.2020, заявка № 2019127002 от 26.08.2019.

5. Глушаков, Р. И. Влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса на частоту развития вызываемых метилнитрозомочевинной опухолей толстой кишки у крыс / Р. И. Глушаков, П. Г. Толкач, Р. А. Курбанов [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 55–61.

6. Glushakov, R. The effect on the altered thyroid status for ovarian tumor xenografts in rats / R. Glushakov, K. Sulin, S. Semenov, B. Kotiv, N. Tapilskaya // Research J. Pharm. and Tech. – 2018. – V. 11, N 6. – P. 2317–22.

7. Proshin, S. N. Unequal hormonal response of male and female C3H-A mice upon thyroid and antithyroid agent treatment / S. N. Proshin, G. O. Bagaturiya, I. V. Karpova [et al.] // Georgian Med. News. – 2018. – V. 284. – P. 122–127.

8. Тапильская, Н. И. Фолат-содержащие гормональные контрацептивы в стратегии первичной профилактики злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста / Н. И. Тапильская, Р. И. Глушаков // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 51–60.

9. Козырко, Е. В. Поведенческие, биохимические и морфологические характеристики экспериментально измененного тиреоидного статуса самок мышей линии СЗН-А / Е. В. Козырко, Р. И. Глушаков, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, № 1 – С. 43–53.

10. Соболев, И. В. Лекарственное моделирование тиреоидного статуса и длительности жизни крыс с перевитой асцитной опухолью яичника / И. В. Соболев, А. Л. Семенов, Р. И. Глушаков [и др.] // Экспериментальная и

клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 5. – С. 16–21.

11. Глушаков, Р. И. Заболевания щитовидной железы и риски возникновения нетиреодной патологии / Р. И. Глушаков, Е. В. Козырко, И. В. Соболев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 77–84.

12. Соболев, И. В. Быть или не быть тиреостатикам в комплексной терапии злокачественных новообразований? / И. В. Соболев, Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская // Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия. – 2016. – Т. 1, № 25. – С. 40–46.

13. Тапильская, Н. И. Пролонгированный режим комбинированного орального контрацептива: фокус на профилактику воспалительных заболеваний органов малого таза / Н. И. Тапильская, Р. И. Глушаков // Гинекология. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 15–20.

14. Фадеева, Е. П. Ингибиторы ароматазы третьего поколения в эндокринотерапии рака молочной железы и рака эндометрия: успехи и неудачи комбинированной терапии / Е. П. Фадеева, А. С. Лисянская, Г. М. Манихас [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, № 2. – С. 47–57.

15. Глушаков, Р. И. Морфологические изменения молочной железы и яичников у мышей с экспериментально измененным тиреоидным статусом / Р.И. Глушаков, С. Н. Прошин, А. В. Дробленков, Н. И. Тапильская // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – Т. 21, № 1. – С. 81–87.

16. Прошин, С. Н. Динамика проявления экспериментально измененного тиреоидного статуса у самок мышей линии СЗН-А / С. Н. Прошин, Р. И. Глушаков, И. В. Карпова [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, № 4. – С. 473–486.

17. Глушаков, Р. И. Частота возникновения опухоли молочной железы при индуцированном гипертиреозе в эксперименте / Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин, Н. И. Тапильская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 8. – С. 212–214.

18. Глушаков, Р. И. Влияние экспериментально измененного тиреоидного

статуса на исследовательскую активность и ангиогенез в головном мозге самок мышей линии СЗН-А / Р. И. Глушаков, Е. В. Козырко, Г. А. Раскин [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 33–39.

На автореферат поступили отзывы от:

1. Багрова Алексея Яковлевича, доктора медицинских наук, главного научного сотрудника лаборатории нейрофизиологии и патологии поведения ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова» Российской академии наук;
2. Ленской Карины Владимировны, доктора биологических наук, профессора, заведующей кафедрой фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;
3. Павлыша Андрея Владиславовича, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Все отзывы положительные, принципиальных критических замечаний и вопросов не содержат.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований **разработана научная концепция** влияния функциональной активности щитовидной железы на канцерогенез гормонально-зависимых опухолей, в рамках которой тиреоидный статус является независимым прогностическим фактором течения гормонально-зависимых злокачественных новообразований и независимым фактором риска возникновения гормонально-зависимых злокачественных новообразований у женщин; **доказано** изменение течения экспериментальных и клинических злокачественных новообразований при измененном тиреоидном статусе; **установлено** изменение риска возникновения гормонально-зависимых злокачественных новообразований при длительно протекающем гипо- и гипертиреозе; **продемонстрировано** увеличение экспрессии маркеров

биологической агрессивности гормонально-зависимых опухолей при субклиническом гипертиреозе; **выявлено** увеличение частоты возникновения экспериментальных опухолей при медикаментозно-измененном тиреоидном статусе изменения времени без прогрессирования у пациенток с диссеминированными формами рака яичника и рака молочной железы; **введены** новые трактовки, вносящие коррективы в существующие представления о канцерогенезе при измененном тиреоидном статусе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**доказано положение** о дозозависимых эффектах тиреоидных гормонов и их химических аналогов как регуляторов клеточной пролиферации, ангиогенеза и иммунологических свойств опухоли, что в том числе определяет биологическую агрессивность гормонально-зависимых злокачественных новообразований, при этом установлено, что эффекты тироксина обладают более проканцерогенным действием в сравнении с трийодтиронином; **применительно к проблематике диссертации результативно** использованы экспериментальные, клинические, иммуногистохимические и эпидемиологические методы исследования для обоснования выносимых на защиту положений диссертационного исследования; **изложены результаты**, свидетельствующие об особенностях экспрессии маркеров биологической агрессивности и клинического течения гормонально-зависимых опухолей при измененном тиреоидном статусе.

Значение полученных соискателем результатов исследования **для практики** подтверждается тем, что:

**разработан метод** моделирования динамики опухолевого роста в эксперименте; **определены** и стратифицированы факторы риска возникновения гормонально-зависимых злокачественных новообразований у женщин старшего репродуктивного возраста с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе, а также факторы риска смерти и риска тромбоэмболического события при субклиническом гипертиреозе; **предложено** использовать данные о тиреоидном статусе как прогностическом факторе течения рака молочной железы и рака яичника: гипотиреоз, в том числе субклинический, являются благоприятным



фактором течения гормонально-зависимых злокачественных новообразований, а субклинический гипертиреоз, напротив, является неблагоприятным фактором течения благоприятным прогностическим маркером гормонально-зависимых злокачественных новообразований; **представлены рекомендации** по первичной и вторичной профилактике злокачественных новообразований у женщин с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе, ведению больных раком яичника и раком молочной железы при измененном тиреоидном статусе

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

**для экспериментальной части исследования** результаты получены при использовании общепризнанных современных, адекватных методов исследования, на достаточном объеме фактического материала (инбредные мыши линии СЗН-А, беспородные мыши и крысы разных возрастов), с детальным описанием полученных различий; **для клинико-морфологической части исследования** результаты получены на достаточной выборке с использованием иммуногистохимических методов и анализа выживаемости по методу Каплана-Мейера; **для эпидемиологической части исследования** результаты получены на крайне большой выборке с использованием метода эпидемиологического сравнения и стратификацией риска возникновения злокачественных новообразований; **концепция** влияния функциональной активности щитовидной железы на канцерогенез гормонально-зависимых опухолей подтверждена большим объемом экспериментальных, клинических и эпидемиологических наблюдений; **установлено** качественное и количественное соответствие ряда полученных результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные адекватные методы сбора и статистической обработки полученной в ходе диссертационного исследования информации с обоснованием подбора объектов исследования.

**Личный вклад** соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: постановка целей и задач исследования, выработка концепции и планирование работы, сбор и анализ литературы по

соответствующей тематике, разработка оптимальных методических подходов, получение исходных данных, статистическая обработка полученных результатов, их анализ, подготовка публикаций, апробация результатов на конференциях.

На заседании 21 сентября 2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Глушакову Руслану Ивановичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 30 человек, из них 14 докторов наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, 5 докторов наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 5 человек, проголосовали:

«за» – 28, «против» – 0, недействительных бюллетеней – 2.

Председатель диссертационного совета

Чл.-корр. РАН, д.б.н.



Шамова О.В.

Ученый секретарь диссертационного совета

д.б.н.

Алешина Г.М.

21 сентября 2021 г.