

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/202-2024

решение диссертационного совета от 14 января 2025 года №1

О присуждении Пономаревой Любовь Андреевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Значение ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*» в виде рукописи по специальности 3.1.20. Кардиология принята к защите 10 декабря 2024 г., протокол № 46/2 диссертационным советом ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0867/Р от 18.07.2022г.)

Пономарева Любовь Андреевна, 1997 года рождения, в 2021 году с отличием окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

С 2022 года обучается в очной аспирантуре при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2023 года по настоящее время работает в должности ассистента кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Значение ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: Тарзиманова Аида Ильгизовна, доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра факультетской терапии №2, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

- Жиров Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ведущий научный сотрудник;
- Лискова Юлия Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский

медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины, кафедра факультетской терапии, профессор кафедры – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном член-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором Палеевым Филиппом Николаевичем - заведующим кафедрой терапии указал, что диссертационная работа Пономаревой Любовь Андреевны на тему: «Значение ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*» является законченной научно—квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи - определение значения ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*, имеющей существенное значение для кардиологии. По своей актуальности и научной новизне, практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета №0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Пономарева

Любовь Андреевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - 3.1.20. Кардиология.

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, общим объемом 2,3 печатных листа в том числе: 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных, 3 иных публикации, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Значение пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в развитии сердечно–сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, **Л.А. Пономарева**, А.А. Иванников, А.А. Чинова, Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев, О.А. Морозова, Л.Г. Гладун, А.Ю. Исаева // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2024. – Т. 23. – №3. – С. 3853. [RSCI, Scopus] оригинальная, авторский вклад определяющий;
2. Предикторы развития сердечно–сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, **Л.А. Пономарева**, Е.Е. Соколова, А.А. Чинова, Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев, И.Ж. Лория, Т.С. Варгина, Ж.М. Сизова, Н.К. Зискина // **Российский кардиологический журнал.** – 2024. – Т. 29. – №4. – С. 5817. [RSCI, Scopus] оригинальная, авторский вклад определяющий;
3. Роль снижения инотропной функции миокарда в развитии сердечно–сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* / А.И. Тарзиманова, **Л.А. Пономарева**, Е.Н. Попова, А.А. Чинова, А.Б. Пономарев, В.И. Подзолков // **Клинический разбор в общей медицине.** – 2024. – Т. 5. –

№ 10. – С. 64–68. [RSCI, Scopus] оригинальная, авторский вклад определяющий.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва – Дощичина Владимира Леонидовича; доктора медицинских наук, заслуженного врача РФ, профессора кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва – Панченковой Людмилы Александровны; доктора медицинских наук, профессора, академика РАЕН, заслуженного врача РФ, главного специалиста Минздрава России по спортивной медицине, заведующего НИЛ новейших технологий оздоровительной двигательной активности ИПМ, заведующего кафедрой реабилитации, спортивной медицины и физической культуры ИПМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва – Поляева Бориса Александровича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» г. Москва, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области кардиологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной

работы, а именно по диагностике и лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана экспериментальная модель, позволившая выявить качественно новые закономерности ферроптотического повреждения клеток бронхиального эпителия, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*. Доказано антиферроптотическое действие оксида азота, экспрессируемого макрофагами при ферроптозе, индуцированном *Pseudomonas aeruginosa*.

Сформулирована оригинальная научная гипотеза о вкладе пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Доказано неблагоприятное прогностическое значение сниженной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% на развитие ССО у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Предложены лабораторные предикторы развития ССО у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, и их пороговые значения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Раскрыт механизм индукции ферроптоза *Pseudomonas aeruginosa*, заключающийся в деградации глутатионпероксидазы 4 посредством шапероновой аутофагии и экспрессии липоксигеназы pLoxA, высоковирулентным штаммом *Pseudomonas aeruginosa* $\Delta wspF$, ассоциированный с гиперпродукцией биопленки. Доказано, что данные механизмы не зависят друг от друга, но обладают синергетическим эффектом.

Детально изучено значение оксида азота, экспрессируемого макрофагами M1, в ингибировании ферроптоза. Продемонстрировано антиферроптотическое действие оксида азота при совместном культивировании макрофагов и клеток бронхиального эпителия.

Применительно к проблематике диссертации успешно использован комплекс знаний о ферроптозе и возможности использования новых лабораторных методов *in vitro*, липидомики для изучения патогенетических аспектов ферроптотической гибели клеток.

Доказано, что острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоз вен нижних конечностей имели достоверно более высокую распространенность у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Доказано, что развитие внутрибольничной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, увеличивало риск смерти в 8,8 раз, острого коронарного синдрома в 8,0 раз, тромбоза вен нижних конечностей в 9,6 раз.

Раскрыта связь между снижением инотропной функции миокарда и развитием ССО у больных ХСН и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Продемонстрирована отрицательная обратная связь между ФВ ЛЖ и количеством ССО.

Доказано значение провоспалительных маркеров (повышения уровня С-реактивного белка, фибриногена, СОЭ, лейкоцитов и тромбоцитов) в качестве предикторов развития ССО у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Изучены пороговые значения уровней общего белка плазмы крови, гемоглобина, С-реактивного белка и лейкоцитоза, при которых можно прогнозировать высокую степень риска развития ССО у больных ХСН и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Проведена модернизация подходов к изучению и прогнозированию сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХСН и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, за счет полученных данных о ферроптотической гибели клеток, индуцированной *Pseudomonas aeruginosa*, и ее влияния на сердечно-сосудистую систему.

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

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу терапевтического отделения Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и в учебную работу кафедры факультетской терапии №2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Определены перспективы разработки антиферроптотических и антиоксидантных препаратов для лечения *Pseudomonas aeruginosa* – ассоциированной пневмонии.

Определены перспективы проведения больших клинических исследований по применению оксида азота у пациентов с бактериальной пневмонией, что позволит преодолеть проблему антибиотикорезистентности.

Созданы практические рекомендации для прогнозирования неблагоприятного течения *Pseudomonas aeruginosa* – ассоциированной пневмонии у пациентов с ХСН, которые могут использоваться в клинической практике для предотвращения ССО.

Определены предикторы сердечно-сосудистых осложнений, входящие в рутинные методы обследования и являющиеся простыми для определения в клинической практике.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Идея проведенного исследования основана на анализе данных доступной научной и патентной информации об индукторах и ингибиторах ферроптотической гибели клеток, новых факторах патогенности *Pseudomonas aeruginosa*; данных современной клинической практики, обобщении передового опыта о сердечно-сосудистых осложнениях у пациентов с ХСН и пневмонией.

В работе использованы оригинальные данные, полученные соискателем в результате экспериментальных исследований на клеточной культуре, а

также при ретроспективном исследовании на репрезентативной выборке пациентов.

Установлено, что полученные автором результаты не противоречат данным, опубликованным по тематике исследования. Количество и качество репрезентативно и адекватно поставленным цели и задачам, что подтверждает надежность полученных результатов и сделанных на их основе выводов.

Полученные автором результаты обработаны с использованием современных методов статистического анализа, отвечающих современным стандартам доказательной медицины. В экспериментальной части работы представлены данные, полученные не менее чем в трех экспериментах, что показывает воспроизводимость результатов.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

Пономаревой Л.А. было принято непосредственное участие в выборе темы. Пономарева Л.А. самостоятельно определила цель работы, задачи исследования, разработала дизайн. Пономаревой Л.А. лично был проведен отбор ретроспективного архивного материала, включавший пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphylococcus aureus*, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов, эксперименты на клеточных культурах и оценка ферропротической активности после добавления супернатанта *Pseudomonas aeruginosa*, подготовка публикаций по теме диссертации, а также ее написание. Интерпретация полученных данных представлена автором в докладах и научных публикациях. Пономаревой Л.А. создана и зарегистрирована база данных «219 стационарных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией с антрометрическими, демографическими, коморбидными, клинико–лабораторными и инструментальными данными для изучения риска развития сердечно–сосудистых осложнений».

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные

результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Оппонент Жиров Игорь Витальевич в ходе защиты диссертационной работы Пономаревой Л.А. отметил достоинства работы и отсутствие существенных замечаний, задал уточняющие вопросы о роли ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, на которые получил развернутые ответы.

Оппонент Лискова Юлия Владимировна в ходе защиты диссертационной работы подчеркнула достоинства экспериментальной части работы и актуальность полученных результатов, задала уточняющие вопросы по проведению исследования, на которые Пономарева Л.А. дала развернутые ответы, удовлетворившие оппонента.

Ученым секретарем Брагиной Анной Евгеньевной был зачитан положительный отзыв ведущей организации.

В ходе дискуссии выступили д.м.н., профессор Малов В.А., д.м.н., профессор Лысенко Л.В., д.м.н., профессор Напалков Д.А., д.м.н., профессор Шилов Е.М., которые отметили высокий уровень и научную ценность экспериментальной части работы, практическую значимость результатов.

Соискатель Пономарева Любовь Андреевна ответила на задаваемые ей вопросы и привела соответствующую аргументацию о роли ферроптотической гибели клеток в развитии ССО у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

На заседании 14 января 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной задачи по определению значения ферроптоза в развитии ССО у больных с ХСН и пневмонией вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, что имеет важное значение для специальности 3.1.20. Кардиология, присудить Пономаревой Любовь Андреевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, присутствовавших на заседании, из них 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 18, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета



Подзолков Валерий Иванович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Брагина Анна Евгеньевна

«16» января 2025 года