

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Демура

« 2 »

2024 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания 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).

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

В 2022 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.20. Кардиология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1968/Ао от 04 июня 2024 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ 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).

Научный руководитель:

Тарзиманова Аида Ильгизовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Значение ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

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*» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Диссертация охватывает все вопросы поставленных научных задач и отвечает требованию внутреннего единства, что подтверждается последовательным планом исследования и взаимосвязью между результатами и выводами. Работа направлена на решение актуальной проблемы современной кардиологии по определению значения ферроптотической гибели клеток в развитии сердечно-сосудистых осложнений и их предикторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Работа Пономаревой Л.А. посвящена актуальной проблеме клинической кардиологии - влиянию ферроптоза на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из ведущих проблем современной кардиологии не только в Российской Федерации, но и за рубежом. Ежегодно от сердечной недостаточности страдают 64 миллиона человек во всем мире, 10 миллионов из которых инвалидизированы, а в условиях совершенствования диагностики и лечения, увеличения продолжительности жизни, данные цифры имеют тенденцию к росту. Так как сердечная недостаточность является конечным итогом поражения сердечно-сосудистой системы, то к утяжелению течения или развитию ХСН могут приводить заболевания других систем органов, так или иначе связанные с повреждением сердца, например, пневмония.

Заболеваниями нижних дыхательных путей, включая пневмонию, ежегодно заболевают 489 миллионов человек. При этом смертность составляет более 2,5 миллионов человек, из которых 1,23 миллиона пациенты старше 70 лет. Особую обеспокоенность вызывает проблема появления бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, одной из которых является *P. aeruginosa*.

До настоящего времени не было исследований, посвященных типам и распространенности сердечно-сосудистых осложнений при пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Также остается открытым вопрос о выявлении четких предикторов развития неблагоприятных исходов при сочетании данных коморбидных заболеваний. Понимание факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов, поможет разработать эффективные стратегии диагностики и профилактики осложнений.

Имеются данные о *P. aeruginosa*-ассоциированном ферроптотическом повреждении бронхиального эпителия. Однако, до настоящего времени остается предметом дискуссий механизмы индукции ферроптоза при инфекции *P. aeruginosa*.

В литературе представлены исследования, показывающие антибактериальные свойства оксида азота при инфекции *P. aeruginosa*, однако, не была исследована антиферроптотическая функция оксида азота, предотвращающая гибель бронхиального эпителия.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Пономаревой Л.А., получены ей самостоятельно на базе Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и центра свободнорадикальной и антиоксидантной медицины Университета Питтсбурга (США). Автору

принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, разработке методологии и дизайна, поиске и анализе литературы по теме диссертационного исследования, набору пациентов, формировании базы данных 219 стационарных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией с антрометрическими, демографическими, коморбидными, клиничко-лабораторными и инструментальными данными для изучения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Самостоятельно выполнены статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов лабораторных, инструментальных и экспериментальных исследований, формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка основных публикаций и диссертации. Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и формулировки практических рекомендаций.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором был выполнен анализ 12 632 историй болезни, из которых были отобраны 92 пациента с ХСН и верифицированным диагнозом внутрибольничной бактериальной пневмонии. Выводы и практические рекомендации основаны на обследовании достаточной группы пациентов, применены современные методы инструментальных и лабораторных исследований, в том числе рутинные лабораторные методы исследования (клинический анализ крови, биохимическое исследование крови, коагулограмма), определение тропонина, мозгового натрийуретического пептида, электрокардиография, эхокардиографическое исследование, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и головного мозга, определение сатурации кислорода пульсоксиметром на воздухе, спирометрия, ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей. В экспериментальной части исследования полученные результаты воспроизводились не менее 3 раз. Результаты диссертационной работы научно обоснованы и согласуются с данными мировой литературы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Первичная документация (протоколы инструментальных и лабораторных исследований, компьютерные базы данных) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В работе было показано, что возникновение пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, у пациентов с ХСН увеличивало риск смерти от сердечно-сосудистых причин, острого коронарного синдрома, тромбоза вен нижних конечностей, и были установлены предикторы неблагоприятных исходов.

В ходе диссертационного исследования был определен механизм ферроптотической гибели клеток бронхиального эпителия при инфекции *P. aeruginosa*.

Была продемонстрирована антиферроптотическая активность оксида азота при ферроптозе, индуцированном как химическими соединениями, так и супернатантом *P. aeruginosa*.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Результаты данного исследования позволяют прогнозировать неблагоприятное течение пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, у пациентов с ХСН и риск развития ССО. Было установлено что развитие пневмонии, вызванной, *P. aeruginosa*, у пациентов с ХСН значительно увеличивает риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин, острого коронарного синдрома и тромбоза вен нижних конечностей. Были определены предикторы развития ССО, а именно, снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%, увеличение С-реактивного белка, гипопротеинемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия, и установлены их пороговые значения.

Был изучен механизм ферроптотического повреждения бронхиального эпителия при пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*. Показано, что добавление супернатанта *P. aeruginosa* к клеткам бронхиального эпителия индуцирует деградацию ингибитора ферроптоза глутатионпероксидазы 4 посредством активации шапероновой аутофагии, что значительно увеличивало гибель клеток.

Установлен новый ингибитор ферроптоза, оксид азота, который

предотвращал ферроптотическую гибель бронхиального эпителия независимо от уровня глутатионпероксидазы 4. При совместном культивировании макрофагов и клеток бронхиального эпителия, оксид азота, экспрессируемый макрофагами, предотвращал ферроптотическую гибель бронхиального эпителия.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В научных работах соискателя отражены современные представления о ССО у пациентов с ХСН и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*.

Предложенные соискателем практические рекомендации по заявленной тематике, такие как проведение комплексного обследования, включающего оценку общей сократимости миокарда левого желудочка, степени дыхательной недостаточности, проходимости вен нижних конечностей и лабораторных показателей, представляются ценными при оценке неблагоприятного течения ХСН и исходов ХСН и *P. aeruginosa* – ассоциированной пневмонии.

Показанная соискателем значимость ферроптотической гибели бронхиального эпителия и возможности использования оксида азота как ингибитора гибели клеток открывает новые механизмы повреждения бронхиального эпителия при пневмонии, вызванной *P. aeruginosa* и влияние данного процесса на сердечно-сосудистую систему.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Пономаревой Любовь Андреевны на тему «Значение ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*» внедрены в лечебный процесс терапевтического отделения Университетской клинической больницы №4 (УКБ №4) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 443 от 04.06.2024 г.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Пономаревой Любовь Андреевны на тему «Значение ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной

недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*» внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Факультетская терапия» по специальности 31.05.01 Лечебное дело. Акт № 444 от 04.06.2024 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Значение ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*» (Исполнитель – Пономарева Любовь Андреевна). Выписка из протокола № 23-22 очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 17.11.2022 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 7 и 14.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в международные базы данных (Web of Science, Scopus, PubMed):

- 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. [ВАК, RSCI, Scopus]

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. [ВАК, RSCI, Scopus]

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. [ВАК, RSCI, Scopus] [в печати]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death / A. Kapralov, Q. Yang, H. Dar, Y. Tyurina, T. Anthonymuthu, R. Kim, C. St Croix, K. Mikulska-Ruminska, B. Liu, I. Shrivastava, V. Tyurin, H. Ting, Y. Wu, Y. Gao, G. Shurin, M. Artyukhova, L. Ponomareva, P. Timashev, R. Domingues, D. Stoyanovsky, J. Greenberger, R. Mallampalli, I. Bahar, D. Gabrilovich, H. Bayir, V. Kagan // **Nature Chemical Biology.** – 2020. – Vol. 16. – №3. – P. 278-290. [PubMed, Scopus]

2) A new thiol-independent mechanism of epithelial host defense against *Pseudomonas aeruginosa*: iNOS/NO sabotage of theft-ferroptosis / H. Dar, T. Anthonymuthu, L. Ponomareva, A. Souryavong, G. Shurin, A. Kapralov, V. Tyurin, J. Lee, R. Mallampalli, S. Wenzel, H. Bayir, V. Kagan // **Redox biology.** – 2021. – Vol. 45. – P. 102045. [PubMed, Scopus]

3) Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Л.А. Пономарева, Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев // **Терапевтический архив.** – 2022. – Т. 94. - №12. – С. 1421–1425. [ВАК, RSCI, Pubmed, Scopus, Web of Science]

База данных:

1) Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024622422 от 03.06.2024 Российская Федерация. 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: № 2024622088: заявл. 24.05.2024: опубли. 03.06.2024 / Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Пономарева Л.А., Попова Е.Н., Пономарев А.Б., Драгомирецкая Н.А.– 1 с.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Значение ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью с *P. aeruginosa* – ассоциированной пневмонией / Л.А. Пономарева, В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев, Н.А. Драгомирецкая // Сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых терапевтов, 26-27 мая 2022 г., Санкт-Петербург, Россия. – 2022. – С. 82.

2) Значение ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью с *P. aeruginosa* – ассоциированной пневмонией / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Л.А. Пономарева, Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев, Н.А. Драгомирецкая // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2022, 29 сентября – 1 октября 2022 г., Казань, Россия. – 2022. – С. 555.

3) Значение ферроптоза в развитии жизнеугрожающих желудочковых аритмий у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *P. aeruginosa* / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Л.А. Пономарева, Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев, Н.А. Драгомирецкая, А.А. Чинова // Сборник

тезисов XV Международного конгресса «Кардиостим», 10-11 февраля 2023 г., Санкт-Петербург, Россия. – 2023. – С. 36.

4) Значение пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, в развитии сердечно-сосудистых осложнений / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Л.А. Пономарева, Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев, Н.А. Драгомирецкая, А.А. Чинова, А.А. Иванников // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2023, 21 – 23 сентября 2023 г., Москва, Россия. – 2023. – С. 635.

5) Значение пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, в развитии сердечно-сосудистых осложнений / Л.А. Пономарева, В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Е.Н. Попова, Н.А. Драгомирецкая, А.А. Иванников // Сборник тезисов Второго Всероссийского междисциплинарного конгресса по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения, 12 – 15 декабря 2023 г., Москва, Россия. – 2023. – С. 109.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) X Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2023 г.)
- 2) Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше» (Москва, 2023 г.).
- 3) V Всероссийская конференция молодых терапевтов (Санкт-Петербург, 2022 г.)
- 4) XXVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая лаборатория: вклад в борьбу с пандемией» (Москва, 2022 г.)
- 5) 17-й национальный конгресс терапевтов (Москва, 2022 г.)
- 6) Всероссийский конгресс по непрерывному профессиональному медицинскому образованию работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии» (Москва, 2023 г.)
- 7) XXIX Всероссийская научно-практическая конференция «Интерпретация результатов лабораторных исследований» (Москва, 2024 г.)

8) Международный Конгресс Азиатско-Тихоокеанского Общества Кардиологов (APSC-ECS) (Дубай, 2024 г.).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Пономаревой Любовь Андреевны «Значение ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.


Заключение принято на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 17 чел.

Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 2 от 17 сентября 2024 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской терапии №2
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

 В.И. Подзолков