

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология) Жирова Игоря Витальевича на диссертационную работу Пономаревой Любовь Андреевны «Значение ферроптоза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность избранной темы

Хроническая сердечная недостаточность представляет собой актуальную проблему мирового здравоохранения. Это связано с неблагоприятным прогнозом, высокой частотой повторных госпитализаций и существенными расходами на лечение больных. Инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию, являются важным фактором риска, ухудшающим прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Будучи одной из основных патогенных бактерий при внутрибольничной пневмонии, *Pseudomonas aeruginosa* обычно наблюдается у полиморбидных пациентов, к которым относятся пациенты с хронической сердечной недостаточностью. Было показано, что *Pseudomonas aeruginosa* обладает уникальным свойством вызывать ферроптоз в клетках бронхиального эпителия человека.

Таким образом, диссертационная работа Пономаревой Л.А., посвященная изучению новых механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, является актуальной.

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

Научные положения диссертационной работы Пономаревой Л.А., несомненно, обоснованы, так как они сформулированы исходя из анализа большого материала, достаточного для выявления статистических закономерностей. Выбранные автором лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Полученные в ходе исследования данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Работа выполнена в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами.

Интерпретация и обсуждение полученных результатов выполнены на основании изучения большого количества отечественных и зарубежных работ. Выводы и практические рекомендации логичны, вытекают из результатов проведенных исследований и полностью соответствуют цели и задачам.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

В работе Пономаревой Л.А. представлена репрезентативная выборка пациентов с хронической сердечной недостаточностью и верифицированным диагнозом внутрибольничной бактериальной пневмонии. Существенным для достоверности полученных результатов является включение в дизайн исследования группы сравнения, позволивших диссертанту делать выводы о значимости пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, на развитие сердечно-сосудистых осложнений.

О достоверности диссертационного исследования Пономаревой Л.А. свидетельствуют достаточное количество проведенных исследований в эксперименте, использование корректных методов статистического анализа, а также применение современных методов диагностики.

В работе впервые оценено значение инфекции *Pseudomonas aeruginosa* в возникновении ферроптотического повреждения клеток. Показано, что *P. aeruginosa*, активируя шапероновую аутофагию и увеличивая активность перекисного окисления липидов, способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Впервые продемонстрирована роль оксида азота в предотвращении ферроптотической гибели клеток при инфекции *Pseudomonas aeruginosa*.

Впервые в рамках одной работы обобщены особенности развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, что позволило выявить предикторы неблагоприятного прогноза.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в ведущих зарубежных и российских журналах, что подтверждает их достоверность.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Пономаревой Л.А. имеет несомненную значимость для науки, поскольку расширяет представления о механизмах развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Новые данные об оксиде азота, как об ингибиторе ферроптоза, обосновывают необходимость проведения больших клинических исследований по применению оксида азота.

Полученные в диссертационной работе результаты имеют большое практическое значение, так как позволяют прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и вовремя корректировать план лечения.

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс терапевтической клиники Университетской клинической больницы №4 Сеченовского Университета.

Практическая значимость представленной работы заключается в том, что полученные результаты могут быть использованы в работе стационаров общетерапевтического и кардиологического профиля.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации полностью соответствуют паспорту специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности – 7 и 14 пунктам паспорта кардиологии.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, включая 3 статьи в журналах, входящих в международные базы данных, 3 иных публикации, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 5 публикаций в сборниках материалов международных и российских конференций.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа, объемом 133 страницы, построена по традиционному плану и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, глав, в которых приведены результаты и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 153 источника, из них 37 отечественных и 116 зарубежных. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 48 рисунками.

Цель и задачи исследования логично обоснованы и соответствуют теме диссертационной работы.

В обзоре литературы содержится подробная информация об эпидемиологии и патогенезе хронической сердечной недостаточности. Тщательным образом описано влияние пневмонии, как частой сопутствующей коморбидной патологии, на течение хронической сердечной недостаточности и развитие сердечно-сосудистых осложнений. Представлены новые данные о факторах патогенности *Pseudomonas aeruginosa* и ферроптотической гибели клеток. Обзор дает целостное представление об актуальности темы исследования. Автор логично обосновывает необходимость дальнейшей разработки выбранной темы.

Глава «Материалы и методы» содержит подробное описание клинической характеристики групп пациентов с указанием критериев включения и невключения и экспериментальных методов исследования. Выборка пациентов является достаточной по объему. Описанные методы статистического анализа адекватны поставленным задачам.

В третьей и четвертой глава представлены результаты исследования, отвечающие сформулированным задачам диссертационной работы, и их обсуждение. Исчерпывающе описаны результаты экспериментальной части исследования, подробно рассмотрен механизм индукции ферроптотической гибели клеток при инфекции *Pseudomonas aeruginosa* и оксид азота, как новый антиферроптотический механизм. Изучены сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, и их предикторы. В главе «Обсуждение» последовательно разбираются полученные результаты и проводится их сопоставление с уже известными данными мировой литературы. В заключении кратко суммируются полученные в исследовании результаты.

Приведенные выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения и выводы, изложенные в диссертации, и выполнен в соответствии с требованиями ВАК при Минобрнауки России.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинствами диссертации являются созданная экспериментальная модель клеточного повреждения при инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, научно–практическая направленность исследования, использование современных методов статистического анализа и логичная последовательность изложения. Принципиальных замечаний нет.

Есть вопросы, ответы на которые хотел бы получить в рамках научной дискуссии:

1. Можно ли ферроптоз рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень при сердечно-сосудистых заболеваниях?
2. Какие лабораторные или иные маркеры ферроптоза могут рассматриваться для их определения в реальной клинической практике?
3. Можно ли ферроптоз рассматривать как универсальный патофизиологический механизм при сердечно-сосудистых заболеваниях или его значимость следует учитывать только при наличии иных факторов риска или коморбидных состояний?

Заключение

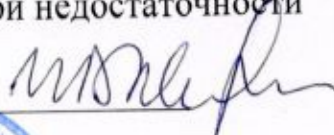
Таким образом, диссертационная работа Пономаревой Любовь Андреевны на тему: «Значение ферроптоза в развитии сердечно–сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью и

пневмонией, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по изучению механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пневмонией, имеющей существенное значение для специальности 3.1.20. Кардиология.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных работах 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)», утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Пономарева Любовь Андреевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология),
ведущий научный сотрудник
отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России



И.В. Жиров
19.12.2024г.

Подпись д.м.н. Жирова И.В. заверяю
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук



А.А. Скворцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А. Телефон: +7 (495) 150-44-19. E-mail:
info@cardioweb.ru, <https://www.cardio.ru/>